

T6105

ALLEN TRANSLATION SERVICE
Translated from Japanese

- =====
- (19) JAPANESE PATENT OFFICE (JP)
- (12) Official Gazette for Laid-Open Patent Applications (A)
- (11) Japanese Laid-Open Patent Application (Kokai) No. 63-68512
- (51) Int.Cl.4 Ident. Symbols Internal Office Nos.

A 61 K 7/00
 47/00

342

7306-4C
N-6742-4C

(43) Laying-Open Date: 28 March 1988

Request for Examination: Not yet requested

Number of Inventions: 1 (Total of 3 pages)

(54) Title of the Invention: A Topical Skin Agent

(21) Application No.: 61-213374

(22) Application Date: 9 September 1986

(72) Inventor: Yoshitaka Ujic
 c/o Awase Cosfa Company Ltd.
 51 Doshu-machi 2-chome, Higashi-ku
 Osaka-shi, Osaka-fu

(72) Inventor: Hachiro Indo
 c/o Awase Cosfa Company Ltd.
 51 Doshu-machi 2-chome, Higashi-ku
 Osaka-shi, Osaka-fu

(72) Inventor: Kazusane Imai
 c/o Awase Cosfa Company Ltd.
 51 Doshu-machi 2-chome, Higashi-ku
 Osaka-shi, Osaka-fu

(72) Inventor: Yuji Shibayama
 c/o Awase Cosfa Company Ltd.
 51 Doshu-machi 2-chome, Higashi-ku
 Osaka-shi, Osaka-fu

(71) Applicant: Awase Cosfa Company Ltd.
 51 Doshu-machi 2-chome, Higashi-ku
 Osaka-shi, Osaka-fu

(71) Applicant: Teikoku Zoki Pharmaceutical Company, Ltd.
 5-1 Akasaka 2-chome, Minato-ku, Tokyo-to

(74) Agent: Bunji Kamata, Patent Attorney

Specification

1. Title of the Invention

A Topical Skin Agent

2. Claim

A topical agent characterized in that it contains gastric mucosa mucin of mammals.

3. Detailed Description of this Invention

(Field of industrial use)

This invention relates to a topical skin agent that is deeply related to many fields such as cosmetic products, topical medicinal drug products and medicinal drug products.

(Prior art)

Conventionally, glycerol, propylene glycol, sorbitol, polyethylene glycol and sodium lactate have generally been used as humectants for topical skin agents. However, in recent times there has been considerable research on humectants resulting in new humectants. Substances that are called natural moisture factors (hereafter abbreviated as NMF) such as sodium pyrrolidone carboxylate, collagen, elastin, potassium deoxyribonucleic acid, sodium hyaluronate and sodium chondroitin sulfate have been developed.

(Problems the invention is intended to solve)

However, the humectant effects of conventional glycerol, propylene glycol, sorbitol, polypropylene glycol and sodium lactate are attributable to substances that are essentially foreign matter in the field of dermatology, for which reason they cannot be considered to be desirable from a dermatological standpoint. There has been the problem that there have been extremely few substances that exhibit all of the properties of superior feel on use, humectant and skin protective action.

(Means for solving the problems)

In order to solve the aforementioned problems, a procedure was adopted whereby the gastric mucosa mucin of animals is contained in the topical skin agent of this invention.

These mammals include, for example, cows, horses, pigs, sheep and other animals belonging to the order Mammalia. Gastric mucosa mucin is a glycoprotein that is obtained from the mucous membrane of the stomach and it is separated by extraction and purification. Gastric mucosa mucin is a substance that is classified as a glycoprotein and is a macromolecule (molecular weight of 100,000 to 1 million) that contains sialic acid.

Structurally, the saccharide component and the protein component are bonded by o-glycoside bonds (saccharide-amino acid bonds). For this reason, it can be differentiated into egg albumin and the acidic protein of serum and its general properties are similar to those of secretions of epithelial tissues. Gastric mucosa mucin, in addition to sialic acid, also contains components that are comprised of saccharides and proteins such as N-acetylglactosamine, N-acetylglucosamine (N-acetylhexosamines) and D-galactose and L-glucose (hexoses). There are some differences in tissues depending on the species of mammal. The saccharide and the protein are bonded by means of hexosamine residue and the protein serine or by o-glycoside bonds with the hydroxyl groups of threonine and the sialic acid is positioned in the unreduced terminal of the saccharide component and is bonded to other saccharides by α -ketoside bonds. In Japanese Patent Application Early Disclosure No. 60-51656 [1985], the inventors have discussed this type of glycoprotein (mucin) as well as a topical skin agent containing mucin from the submaxillary gland of mammals. The compositions of pig gastric mucosa mucin and bovine mucin are shown in Table 1 as specific examples of gastric mucosa mucin of mammals.

Table 1

| Components \ Mucin | Pig gastric mucosa mucin | Bovine submaxillary gland mucin |
|--------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Protein | 43.9 | 57.6 |
| Sialic acid | 1.2 | 6.4 |
| N-acetylhexosamine | 16.0 | 6.2 |
| Hexose | 19.0 | 2.7 |

From these examples, it can be seen that the principal differences between them are that pig gastric mucosa mucin has a lower sialic acid content than bovine submaxillary gland mucin, and, conversely, higher contents of N-acetylhexosamine and hexose. In addition to the examples shown in Table 1, bovine gastric mucosa mucin, horse gastric mucosa mucin, sheep gastric mucosa mucin and the gastric mucosa mucin of mammals such as cats and dogs can be cited. These substances can be degraded by acids, alkalis and proteolytic enzymes such as proteases. They can be used without impediment even in mixtures of two or more substance from different species of mammals or in mixtures obtained by different degradation methods.

Oils, moisturizers, thickeners, various types of additives, surfactants, pharmacologically effective components, perfumes and preservatives and microbicidal agents that are conventionally widely used in cosmetic products, topical medicinal drug products and medicinal drug products may also be used in combination with the topical skin agent of this invention.

(Action)

By using the gastric mucosa mucin of mammals in topical skin agents, the physiological actions of mucin, specifically, its humectant action, its skin protective action, its skin reactivation action and its improving action on feel during use based on its film-maintaining and water-retaining properties on cells and tissues due to its viscosity and on regulation of ions can be manifested.

(Examples)

Examples 1 to 3 and Comparative Example 1

Purified gastric mucosa mucin and other components were compounded in the compounding proportion shown in Table 2 and these substance were completely dissolved at room temperature to make toilet waters. % in the compounding proportions refers to wt % (the same hereafter).

Table 2

| Component % | | Example 1 | Example 2 | Example 3 | Comparative Example 4 |
|-----------------------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------------------|
| Purified pig gastric mucosa mucin | | 1 | 3 | 5 | - |
| Glycerol | | 4 | 4 | 4 | 4 |
| Ethyl alcohol | | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Methylparaben | | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| Purified water | | 88.9 | 86.9 | 84.9 | 89.9 |
| Evaluation | Humectant properties | 37(61.7) | 46(76.7) | 52(86.7) | 12(20) |
| | Film protective effect | 32(53.3) | 41(68.3) | 48(80) | 4(6.7) |
| | Fee on use | 42(70) | 49(81.7) | 54(90) | 16(26.7) |

Studies were conducted of the toilet waters that were obtained in terms of superiority on three points, humectant effect on the skin, film protective effect and feel of use by means of functional tests on 30 adult women. A response of "distinct effect" was scored as 2, a response of "somewhat effective" was scored as 1 and a response of "ineffective" was scored as 0 and total scores were found for all of the individuals. Efficacy was calculated by the following formula:

$$\text{Efficacy (\%)} = (\text{total score}/60) \times 100$$

The figures obtained are enclosed in () in the table and are included in Table 2 together with the total scores. From the results shown in Table 2, it can be seen that the toilet waters

of Examples 1, 2 and 3 were superior for all evaluation items to the toilet water of Comparative Example 1 in which purified pig gastric mucosa mucin was not used.

Example 4:

| | | |
|---------|---|---------|
| Phase A | Octyldodecyl myristate | 3.0 (%) |
| | Octyl dodecanol | 3.0 |
| | Squalane | 11.0 |
| | Stearic acid | 10.0 |
| | Purified olive oil | 2.0 |
| | Natural vitamin E | 0.1 |
| | Polyoxyethylene sorbitan (20 E.O) monostearate | 1.0 |
| Phase B | Purified pig gastric mucosa mucin | 3.0 |
| | Xanthane gum | 0.1 |
| | L-arginine | 1.0 |
| | Concentrated glycerol | 4.0 |
| | 1,3-butylene glycol | 4.0 |
| | Purified water | 57.8. |

First, phase A was dissolved at 80°C, a solution of phase B, which had been heated and dissolved at the same temperature, was added and the preparation was thoroughly mixed with an homogenizer, after which it was cooled to 37°C and a skin cream was obtained. This skin cream was subjected to functional tests of the same kind as Examples 1 through 3, and, as a result, good evaluations were obtained.

Example 5:

| | | |
|---------|-----------------------------------|------------|
| Phase A | Purified water | 85.048 (%) |
| | Purified pig gastric mucosa mucin | 3.0 |
| | 1,3-butylene glycol | 2.0 |
| | Concentrated glycerol | 2.0 |
| | Carboxyvinyl polymer | 0.15 |
| | L-arginine | 0.3 |
| | Sodium polyacrylate | 0.002 |

of Examples 1, 2 and 3 were superior for all evaluation items to the toilet water of Comparative Example 1 in which purified pig gastric mucosa mucin was not used.

Example 4:

| | | |
|---------|---|---------|
| Phase A | Octyldodecyl myristate | 3.0 (%) |
| | Octyl dodecanol | 3.0 |
| | Squalane | 11.0 |
| | Stearic acid | 10.0 |
| | Purified olive oil | 2.0 |
| | Natural vitamin E | 0.1 |
| | Polyoxyethylene sorbitan (20 E.O) monostearate | 1.0 |
| Phase B | Purified pig gastric mucosa mucin | 3.0 |
| | Xanthane gum | 0.1 |
| | L-arginine | 1.0 |
| | Concentrated glycerol | 4.0 |
| | 1,3-butylene glycol | 4.0 |
| | Purified water | 57.8. |

First, phase A was dissolved at 80°C, a solution of phase B, which had been heated and dissolved at the same temperature, was added and the preparation was thoroughly mixed with an homogenizer, after which it was cooled to 37°C and a skin cream was obtained. This skin cream was subjected to functional tests of the same kind as Examples 1 through 3, and, as a result, good evaluations were obtained.

Example 5:

| | | |
|---------|-----------------------------------|------------|
| Phase A | Purified water | 85.048 (%) |
| | Purified pig gastric mucosa mucin | 3.0 |
| | 1,3-butylene glycol | 2.0 |
| | Concentrated glycerol | 2.0 |
| | Carboxyvinyl polymer | 0.15 |
| | L-arginine | 0.3 |
| | Sodium polyacrylate | 0.002 |

| | | |
|---------|---|-----|
| Phase B | Stearic acid | 1.0 |
| | Whale tallow | 0.5 |
| | Squalane | 3.0 |
| | Octyldodecyl myristate | 1.0 |
| | Cetanol | 1.0 |
| | Glycerol monostearate | 0.5 |
| | Polyoxyethylene sorbitan (20 E.O) monostearate | 0.5 |

First, phase A was dissolved at 80°C, phase B, which had been heated and dissolved at the same temperature, was added and the mixture was thoroughly mixed with an homogenizer, after which it was cooled to 40°C and an emulsion was obtained. This emulsion was subjected to the same functional tests as described above, and, as a result, good evaluations were obtained.

Example 5 [sic]:

| | | |
|---------|-----------------------------------|-----------|
| Phase A | White petrolatum | 25.0 (%) |
| | Stearyl alcohol | 22.0 |
| | Propylene glycol | 12.0 |
| | Sodium lauryl sulfate | 1.5 |
| | Ethyl p-oxybenzoate | 0.025 |
| | Propyl p-oxybenzoate | 0.015 |
| Phase B | Purified pig gastric mucosa mucin | 3.0 |
| | Purified water | Remainder |

Following the preparation method of hydrophilic ointments in the 11th Revised Edition of the Japanese Pharmacopoeia, phase A was heated and dissolved and a mixture at 75°C was prepared. To this was added a solution of phase B that had been heated and dissolved at 75°C. The mixture was cooled while being stirred, with a hydrophilic ointment being obtained. When this ointment was applied to human subjects with dry skin, a superior humectant effect was obtained.

⑤ 日本国特許庁(JP)

⑥ 特許出願公開

⑦ 公開特許公報(A)

昭63-68512

⑧ Int. Cl.⁴

A 61 K 7/00
47/00

識別記号

342

庁内整理番号

7306-4C
N-6742-4C

⑨ 公開 昭和63年(1988)3月28日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑩ 発明の名称 皮膚外用剤

⑪ 特 願 昭61-213374

⑫ 出 願 昭61(1986)9月9日

⑬ 発 明 者 宇 治 義 隆 大阪府大阪市東区道修町2丁目51番地 岩瀬コスファ株式会社内
⑭ 発 明 者 印 藤 八 郎 大阪府大阪市東区道修町2丁目51番地 岩瀬コスファ株式会社内
⑮ 発 明 者 今 井 一 仁 大阪府大阪市東区道修町2丁目51番地 岩瀬コスファ株式会社内
⑯ 発 明 者 柴 山 裕 治 大阪府大阪市東区道修町2丁目51番地 岩瀬コスファ株式会社内
⑰ 出 願 人 岩瀬コスファ株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目51番地
⑱ 出 願 人 帝國醫器製薬株式会社 東京都港区赤坂2丁目5番1号
⑲ 代 理 人 弁理士 鎌田 文二

明 細 書

1. 発明の名称

皮膚外用剤

2. 特許請求の範囲

哺乳動物の胃粘膜ムチンを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

この発明は、化粧品、医薬部外品、医薬品等の各分野に広く関連のある皮膚外用剤に関するものである。

〔従来の技術〕

従来、皮膚外用剤の保湿剤としては、一般にグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、乳酸ナトリウム等が利用されてきたが、近年保湿剤に関する数多くの研究がなされ、新製保湿剤の進歩も目覚ましく、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、コラーゲン、エラスチン、デオキシリボ核酸カリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム

等の天然保湿因子(以下これをNMFと略称する)と呼ばれるものの開発が行なわれている。

〔発明が解決しようとする課題〕

しかし、従来のグリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、乳酸ナトリウム等の保湿性は本質的に皮膚科学上異物である物質に基づくものであり、一方NMFと呼ばれるものの保湿性は生体由来の物質に基づくものであつて、皮膚科学上から好ましいとはいへ、使用感、保湿作用および皮膚保護作用等がこぞって優れているものはきわめて数少ないという問題点がある。

〔問題点を解決するための手段〕

上記問題点を解決するために、この発明の皮膚外用剤においては哺乳動物の胃粘膜ムチンを含有させるという手段を採つたのである。

ここで、この哺乳動物とは、たとえば牛、馬、豚、羊その他の哺乳類に属する動物であり、胃粘膜ムチンとは、胃の粘膜より得られる糖蛋白質(ムチン)であつて、抽出、精製によつて分離され

る。胃粘膜ムチンは糖蛋白質に分類される物質であるが、シアル酸を含む巨大分子(分子量10～100万)であり、構造的には糖部分と蛋白部分とがローグリコシド結合(糖アミノ酸結合)をしていることなどから、卵アルブミン、血清の酸性糖蛋白とは区別され、一般性質は上皮組織の分泌物である粘液型物質に類似している。胃粘膜ムチンは、シアル酸のほかに、N-アセチルガラクトサミン、N-アセチルグルコサミン(N-アセチルヘキソサミン類)およびD-ガラクトース、L-フコース(ヘキソース類)等の糖と蛋白からなる成分を含んでいて、哺乳動物の種類によつて組成に多少の变化があるが、糖と蛋白とは糖のヘキソサミン残基と蛋白質のセリンもしくはスレオニンの水酸基とのローグリコシド結合により、またシアル酸は糖部分の非還元末端に位置し、α-ケトシド結合でほかの糖に結合している。このような糖蛋白質(ムチン)については、この発明者らは特開昭60-51856号において、哺乳動物の胃下腸ムチンを含む皮膚外用剤について述べた。

分解酵素などによつて分解処理したもの、さらには哺乳動物の種類、分解処理方法などの異なる2種以上の混合物であっても支障なく使用することができる。

なお、この発明の皮膚外用剤には、化粧品、医薬部外品、医薬品等の分野で従来広く使用されている油剤、置換剤、増粘剤、各種添加剤、界面活性剤、有効成分、香料、防腐殺菌剤等を用途に応じて適宜併用しても差し支えない。

〔作用〕

哺乳動物の胃粘膜ムチンを皮膚外用剤に適用することにより、ムチンの生理的作用、すなわち、粘性による細胞または組織の保護、保水性、イオンの調節などに基づく保湿作用、皮膚保護作用、皮膚風湿作用、使用感の改善作用等が現れる。

〔実施例〕

実施例1～3および比較例1：

第2表に示す配合割合で精製豚胃粘膜ムチンおよびその他の成分を配合し、室温下完全に溶解して化粧水とした。なお、配合割合の単位は重量%

哺乳動物の胃粘膜ムチンと胃下腸ムチンの具体例として第1表に豚胃粘膜ムチンと牛胃下腸ムチンの組成を示した。この例より、豚胃粘膜ムチンは、

第1表

(重量%)

| 成分 | ムチン | 豚胃粘膜ムチン | 牛胃下腸ムチン |
|--------------|-----|---------|---------|
| 蛋白 | | 42.9 | 57.6 |
| シアル酸 | | 1.2 | 6.4 |
| N-アセチルヘキソサミン | | 16.0 | 6.2 |
| ヘキソース | | 19.0 | 2.7 |

牛胃下腸ムチンよりもシアル酸の含有量は少ないが、逆にN-アセチルヘキソサミンおよびヘキソースがかなり多く含有されているというところが主な相異点となつている。第1表に記載した以外に、牛胃粘膜ムチン、馬胃粘膜ムチン、羊胃粘膜ムチン、その他イヌ、ネコ等すべての哺乳動物の胃粘膜ムチンを挙げることができ、また、これらを含め、アルカリまたはプロテアーゼのような蛋白

以下同じ)である。

得られた化粧水について、成人女子30人の官能試験によつて、皮膚の保護性、保湿効果、使用感の卓越性の3点を調べ、「明らかに効果あり」を2、「やや効果あり」を1、「効果なし」を0として全員の合計点を求め、さらに次式

$$\text{有効性}(\%) = (\text{合計点}/60) \times 100$$

から有効性を計算し、得られた値を()で囲み、

第2表

| 成分名 | | 実施例1 | 実施例2 | 実施例3 | 比較例1 |
|-----------|---------|----------|----------|----------|----------|
| 精製豚胃粘膜ムチン | | 1 | 3 | 5 | — |
| グリセリン | | 4 | 4 | 4 | 4 |
| エチルアルコール | | 6 | 6 | 6 | 6 |
| メチルパラベン | | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| 精 製 水 | | 88.9 | 86.9 | 84.9 | 89.9 |
| 評 価 | 保 湿 性 | 37(61.7) | 48(78.7) | 52(86.7) | 12(20) |
| | 保 湿 効 果 | 32(53.3) | 41(68.3) | 48(80) | 4(6.7) |
| | 使 用 感 | 42(70) | 49(81.7) | 54(90) | 16(26.7) |

合計点とともに第2表に併記した。第2表の結果より、精製豚胃粘膜ムチンを用いない比較例1の化粧水よりも、実施例1、2および3の化粧水がいずれの評価項目においても遙かに優れていることがわかった。

実施例4:

| | | |
|----|-------------------|------|
| A相 | ミリスチン酸オクタリルデシル | 3.0部 |
| | オクタリルデカノール | 3.0 |
| | スタウラン | 11.0 |
| | ステアリン酸 | 10.0 |
| | 精製オリーブ油 | 2.0 |
| | 天然ビタミンE | 0.1 |
| | モノステアリン酸ポリオキシエチレン | 1.0 |
| | ソルビタン(20E.O.) | 1.0 |
| B相 | 精製豚胃粘膜ムチン | 3.0 |
| | キサンタンガム | 0.1 |
| | レアルゲン | 1.0 |
| | 油グリセリン | 4.0 |
| | 1,3-ブチレングリコール | 4.0 |
| | 精製水 | 57.8 |

| | | |
|--|-------------------|-----|
| | モノステアリン酸グリセリン | 0.5 |
| | モノステアリン酸ポリオキシエチレン | 0.5 |
| | ソルビタン(20E.O.) | |

A相を80℃で溶解し、これに同温度で加熱溶解したB相を加え、ホモジナイザーで充分混合した後、40℃まで冷却し乳液を得た。この乳液についても同様の官能試験を実施したところ、好評であった。

実施例5:

| | | |
|----|---------------|-------|
| A相 | 白色ワセリン | 23.0部 |
| | ステアリンアルコール | 22.0 |
| | プロピレングリコール | 12.0 |
| | ラウリル硫酸ナトリウム | 1.5 |
| | パラオキシ安息香酸エチル | 0.025 |
| | パラオキシ安息香酸プロピル | 0.015 |
| B相 | 精製豚胃粘膜ムチン | 3.0 |
| | 精製水 | 残り全量 |

第11改正日本薬局方化粧水軟膏の製法に準じて、A相を加熱溶解して75℃の混合物を調製し、これに75℃で加熱溶解したB相の添加を加えて、

まず、A相を80℃で溶解し、これに同温度で加熱溶解したB相の添加を加え、ホモジナイザーで充分混合した後、37℃まで冷却してスキャンクリームを得た。このスキャンクリームについても、実施例1〜3に於けると同様の官能試験を実施した結果、いずれの評価項目においても好評であった。

実施例6:

| | | |
|----|----------------|---------|
| A相 | 精製水 | 83.048部 |
| | 精製豚胃粘膜ムチン | 3.0 |
| | 1,3-ブチレングリコール | 2.0 |
| | 油グリセリン | 2.0 |
| | カルボキシビニルポリマー | 0.15 |
| | レアルゲン | 0.3 |
| | ポリアクリル酸ナトリウム | 0.002 |
| B相 | ステアリン酸 | 1.0 |
| | 酸ロウ | 0.5 |
| | スタウラン | 3.0 |
| | ミリスチン酸オクタリルデシル | 1.0 |
| | セタノール | 1.0 |

溶解しながら冷却して温水軟膏を得た。この軟膏を乾性肌の人に適用したところ保湿性に優れた効果が認められた。

〔効果〕

以上述べたように、この発明の皮膚外用剤は生体由来の物質による保湿効果、皮膚保護効果、皮膚賦活効果、使用感の著しい改善効果を得るのであり、この発明の価値はきわめて大きいといえる。

| | |
|-------|------------|
| 特許出願人 | 岩瀬コスファ株式会社 |
| 同上 | 青森製薬株式会社 |
| 代理人 | 徳田文二 |